

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

282

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(*Mention Médecine*)

PRÉSENTÉE PAR

RUBINSZTEIN JACOB

Né le 13 Mai 1905, à STAWISKI (Pologne)

Le syndrome spléno-adénique de la leucémie myéloïde

Président de Thèse : M. le Professeur A. CLERC

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—
1933

25

THÈSE
POUR LE DOCTORAT
EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1933

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(*Mention Médecine*)

PRÉSENTÉE PAR

RUBINSZTEIN JACOB

Né le 13 Mai 1905, à STAWISKI (Pologne)

Le syndrome spléno-adénique de la leucémie myéloïde

Président de Thèse : M. le Professeur A. CLERC

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

—
1933

LE DOYEN. M. BALTHAZARD

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.	GRÉGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSENGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'en- céphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	N...
	N...
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.
	MULON.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

LAJOUANINE.	Neurologie et psychiatrie.
UBERTIN	Pathologie médicale.
ENARD (Henri)	Pathologie médicale.
ROCQ.....	Pathologie chirurgicale.
IRULÉ.....	Pathologie médicale.
BUSQUET.....	Pharmacologie.
ADENAT.....	Pathologie chirurgicale.
ATHALA.....	Pathologie médicale.
CHABROL.....	Pathologie médicale.
HAILEY-BERT...	Physiologie.
CHEVALLIER..	Pathologie médicale.
DOGNON.....	Physique.
ONZELOT.....	Pathologie médicale.
ECALLE.....	Obstétrique.
FEY.....	Urologie.
ASTINEL.....	Bactériologie.
ATELIER.....	Pathologie chirurgicale.
IROUD.....	Histologie.
HALPHEN.....	Oto-rhino-laryngologie.
ARVIER.....	Pathologie médicale.
IAZARD	Pharmacologie.
HOVELACQUE.	Anatomie.
HUTINEL.....	Pathologie médicale.
OANNON.....	Hygiène.
ABBÉ (Henri).	Chimie biologique.
AROCHE (Guy)...	Pathologie médicale.

MM.

LEVEUF.....	Pathologie chirurgicale.
LEVY-VALENSI.	Neuro-psychiatrie.
LIAN.....	Pathologie médicale.
X.....	Histologie.
MONDOR.....	Pathologie chirurgicale.
MOREAU.....	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
MOURE.....	Pathologie chirurgicale.
X.....	Histologie.
OBERLING.....	Anatomie pathologique.
OLIVIER.....	Anatomie.
PIEDELIEVRE.	Médecine légale.
PORTES.....	Obstétrique.
QUENU.....	Pathologie chirurgicale.
RICHET.....	Physiologie.
SANNIE.....	Chimie biologique.
SEZARY.....	Dermatologie et syphiligraphie.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
VALLERY - RADOT	
(Pasteur)....	Pathologie médicale
VAUDESCAL...	Obstétrique.
VELTER.....	Ophthalmologie.
VERNE.....	Histologie.
VIGNES.....	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

BUSQUET.....	Pharmacologie.
LEQUEUX.....	Obstétrique.
LEROUX	Anatomie pathologique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE..	Parasitologie.
RETTERRER....	Histologie.
ZIMMERN.....	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.

ABRAMI	Clinique médicale.
CHIRAY	Clinique médicale.
DEBRÉ	Clinique médicale.
DUVOIR	Clinique médicale.
BASSET	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU ...	Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.

MM.

MATHIEU	Clinique chirurgicale.
MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ ...	Clinique chirurgicale.
LE LORIER ...	Clinique obstétricale.
LEVY-SOLAL ...	Clinique obstétricale.
METZGER	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

MAUCLAIRE, professeur sans chaire	{ Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLET-BERT	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE ET A MA MÈRE,

*En témoignage de ma profonde
reconnaissance pour tous les sacri-
fices qu'ils se sont imposés pour
moi, et de mon amour filial pour
leur tendresse et leur dévouement
sans borne.*

A MES FRÈRES ET A MA SŒUR,

A MON ONCLE, ELIAS STEIN,

*Témoignage de reconnaissance et
de gratitude.*

A MES PARENTS,

A MES AMIS,

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE,
MONSIEUR LE PROFESSEUR A. CLERC,
Médecin de l'Hôpital Lariboisière,

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.*

*Qu'il veuille bien recevoir ici
l'expression de toute notre recon-
naissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR P.-E. WEIL,

Médecin de l'Hôpital Tenon,

*Qui a bien voulu nous inspirer
l'idée de ce travail et nous aider
de ses conseils.*

*En témoignage de notre profond
respect et de notre vive reconnais-
sance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR ISCH-WALL,

Assistant à l'Hôpital Tenon,

*En remerciement pour l'aide
précieuse qu'il nous a prêtée dans
l'élaboration de ce travail.*

A MON AMI LE DOCTEUR MAURICE SEIDENGART.

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE BORDEAUX

MM. SABRAZES,
RECHOU,
ROCHER,
ANDERODIAS,
CHARRIER,
MICHELEAU.

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE PARIS,

MM. RAVALT,
GUILLAIN,
TEISSIER (*in memoriam*),
DEVRAIGNE,
LEMAITRE,
TERRIEN,
LEGUEU,
CLAUDE.

HISTORIQUE

La division des leucémies en leucémie liénale et lymphatique, faite par Virchow, en 1850, demeure sur le terrain clinique jusqu'en 1891. A cette date, Ehrlich, grâce aux perfectionnements des procédés d'examen et de coloration du sang, montre que la forme splénique correspond à une réaction myéloène sanguine et la forme lymphatique — à une réaction lymphogène. Ainsi, il base sa classification exclusivement sur les résultats de l'examen hématologique.

La conception des leucémies a en même temps complètement changé. Au lieu de traduire une maladie des organes (rate, foie, ganglions), comme le croyait Virchow, les leucémies sont considérées depuis Ehrlich comme une maladie du système soit lymphatique soit myéloïde, répandu dans tout l'organisme.

La leucémie splénique est devenue ainsi — leucémie myéloïde et se caractérise cliniquement par une hypertrophie de la rate, du foie, sans adénopathie et la leucémie lymphatique — caractérisée au point de vue clinique par une hypertrophie ganglionnaire avec ou sans splénomégalie.

Mais peu à peu d'autres correctifs devaient s'ajouter à cette distinction clinique des leucémies chroniques. Des faits cliniques nombreux ont montré que certaines leucémies lymphoïdes pouvaient s'accompagner d'une splénomégalie isolée sans aucune adénopathie. D'autre part on a vu des cas de leucémie myéloïde chronique évoluant avec une hypertrophie ganglionnaire ou se compliquant à leur phase terminale d'une poussée aiguë, parfois généralisée, des ganglions.

Ainsi on pouvait décrire une forme splénique de la leucémie lymphoïde aussi bien qu'une forme spléno-ganglionnaire de la leucémie myéloïde.

L'apparition des ganglions au cours de la leucémie myéloïde ou, comme nous l'appellerons, le « Syndrome spléno-adénique » de cette affection, reste encore une chose exceptionnelle malgré les cas relativement nombreux que nous avons eus l'occasion d'observer dernièrement. Dans la littérature on trouve deux cas de ce genre.

C'est Türk, le premier, en 1906, qui a rapporté un cas de leucémie myéloïde typique traitée par l'arsenic et où, huit mois après le début de la maladie, des ganglions apparaissaient et devenaient de plus en plus grands. En même temps, cette généralisation ganglionnaire coïncidait avec un changement de la forme leucocytaire du sang, avec un accroissement des cellules atypiques non grannuleuses, aux dépens des myélocytes. Türk disait de ces cellules qu'elles avaient le caractère des cellules lymphoïdes qu'on trouve dans la lymphomatose aiguë. Il croyait que les ganglions lymphatiques

se trouvaient dans un état de leucémie aiguë. Sa conclusion était, que dans son cas, une leucémie lymphoïde aiguë a succédé à la leucémie myéloïde chronique.

Le cas suivant a été rapporté, en 1912, par Frank et Isaac. Il s'agissait d'un malade traité par la radiothérapie pour une leucémie myéloïde chronique et chez qui, trois mois avant la mort, des ganglions multiples apparaissaient avec un changement de la formule leucocytaire. Pour ces auteurs, tout l'appareil lymphatique subissait une transformation microlymphocytaire, tandis que la moëlle osseuse, la rate et le foie montraient seulement du tissu myéloïde. Mais ces auteurs concluaient que, malgré l'apparence microlymphocytaire des cellules des ganglions, l'hyperplasie ne paraissait pas provenir des follicules mais du tissu « polyvalent interfolliculaire myéloblastique. »

En 1920, MM. Chevalier et Crémieu rapportent un cas de la forme spléno-ganglionnaire de la leucémie myéloïde à évolution subaiguë. Il s'agissait d'un malade de leucémie myéloïde chronique avec des ganglions progressivement croissants, avec un état général très mauvais malgré le traitement par les rayons X.

Un cas analogue a été cité par M. Miguet dans sa thèse (Lyon), dans la même année.

Tous ces auteurs notaient les faits qu'une hypertrophie ganglionnaire peut accompagner une leucémie myéloïde, et en même temps modifier, dans une certaine mesure, l'évolution normale. Ils n'ont tiré aucune conclusion.

Le mérite revient à MM. P.-E. Weil et à Isch-Wall

d'avoir attiré, les premiers, l'attention sur la signification du syndrome adénique tardif de la leucémie myéloïde. Ces auteurs rapportent en 1930, sous le nom de « syndrome spléno-adénique au cours de la leucémie myéloïde » plusieurs cas de leucémies myéloïdes chroniques qui se terminent par une poussée ganglionnaire accompagnée d'une poussée des cellules souches dans le sang. Ils voient dans l'hyperthrophie ganglionnaire un signe d'évolution et de pronostic.

Quelques mois après, dans la même année, les mêmes auteurs rapportent d'autres observations tout à fait analogues.

Dans notre travail, nous empruntons les observations rapportées par MM. P.-E. Weil et Isch-Wall, ainsi que deux observations inédites, une du service du D^r P.-E. Weil, et l'autre du D^r Schmitt, que nous remercions de sa bienveillance.

ASPECT CLINIQUE

DES DIFFÉRENTES FORMES

DE LEUCÉMIES

Nous allons rappeler brièvement l'aspect clinique des différentes formes des leucémies pour nous arrêter plus longuement sur le syndrome spléno-adénique.

LEUCÉMIE MYÉLOIDE

Le début est souvent insidieux et lent. Le malade vient consulter pour des troubles généraux, fatigue, amaigrissement, anémie, etc. D'autrefois, c'est une sensation de gêne ou de douleur du côté gauche que le malade accuse.

A la période d'état, le symptôme dominant est la splénomégalie. La rate déborde largement les fausses côtes, elle occupe tout l'hypocondre gauche. Elle forme une grande tumeur lisse, peu douloureuse à la palpation, de consistance ferme.

Le foie est gros, mais beaucoup moins que la rate ;

c'est une hypertrophie régulière, lisse, sans ictère, ni ascite.

Les ganglions lymphatiques sont ordinairement indemnes (Ménétrier, Aubertin) ; parfois ils sont un peu atteints, mais leur volume dépasse rarement celui d'une noisette.

La prédominance de la splénomégalie sur les adénopathies dans la leucémie myéloïde est un signe clinique de très haute valeur pour le diagnostic de la maladie et pour sa distinction d'avec la leucémie lymphoïde.

L'état général est atteint mais d'une façon variable. Le plus souvent le malade est pâle et se plaint de faiblesse. Il maigrit.

LEUCÉMIE LYMPHOÏDE

Le début est aussi lent. Le malade vient parce qu'il se sent fatigué, asthénique. D'autrefois, c'est une adénopathie qui éveille son attention.

A la période d'état, ce qui frappe surtout, ce sont les adénopathies multiples siégeant dans toutes les zones ganglionnaires : cervicales, axillaires, pectorales, inguinales. Les ganglions sont ordinairement indolores. Isolés ou agglomérés, ils constituent de grosses masses qui, dans le thorax, peuvent donner lieu au syndrome de compression médiastinale.

Les amygdales, le tissu adénoïde pharyngien sont souvent engorgés.

La rate est ou non hypertrophiée, mais toujours moins volumineuse que dans la leucémie myéloïde.

Le foie est modérément gros.

Les lésions cutanées sont fréquentes. Elles sont souvent symétriques et consistent soit en véritables tumeurs uniques ou multiples, soit en infiltration diffuse régionale des téguments.

L'état général bon au début devient de plus en plus mauvais au fur et à mesure du progrès de la maladie.

HÉMATOLOGIE

LEUCÉMIE MYÉLOIDE

Les globules rouges sont diminués de nombre, mais souvent modérément. Ils descendent à trois millions, deux millions et l'anémie s'accroît graduellement.

Les variations de l'hémoglobine suivent, en général, celles des globules rouges.

L'examen qualitatif montre la présence d'hématies nucléées (normoblastes, mégakaryoblastes, formes basophiles, formes mitotiques).

Globules blancs

L'hyperleucocytose est excessive et peut dépasser 200.000 et même 500.000 par mmc. Le rapport des globules blancs aux rouges qui normalement est de 1 p. 600 peut s'élever à 1 p. 100.

La formule leucocytaire est tout à fait différente de la normale. On trouve dans le sang, outre les leucocytes normaux, des cellules blanches de toute espèce et de tout âge.

Les polynucléaires neutrophiles sont au-dessous de

la normale et descendent à 40-50 %. Beaucoup sont atypiques, soit que leur taille devienne plus petite, soit que leur protoplasma présente des vacuoles, soit que leur noyau devienne moins colorable ou moins polylobé que normalement ; d'où abondance des formes de transition.

Les lymphocytes et les mononucléaires moyens ou grands sont diminués, mais leur nombre absolu par mmc. peut rester voisin de la normale.

Ce qui caractérise surtout la leucémie myéloïde, c'est l'apparition en certaine quantité des divers myélocytes granuleux (neutroph. éosinoph. et basoph.) Les neutrophiles sont le plus nombreux (15-40 %) ; les éosinophiles se rencontrent dans la proportion de 4-10 %, les basophiles varient en moyenne de 3 à 15 %. Les myélocytes non granuleux sont moins fréquents. Le tableau est complété par la présence de promyélocytes, de métamyélocytes, de rares plasmazellen et de cellules de Türk.

LEUCÉMIE LYMPHOÏDE

L'hyperleucocytose oscille aux environs de 200.000 par mmc.

Le tableau sanguin devient uniforme ; les polynucléaires se raréfient au point de disparaître presque complètement. On note l'absence des éosinophiles et des mastzellen ; les myélocytes manquent ou sont trop peu abondants pour que leur présence prenne une grande signification ; ils témoignent probablement en faveur

d'une réaction médullaire de voisinage, par irritation directe ou réaction de l'anémie.

Ce qui domine, ce sont les cellules lymphoïdes dont la proportion atteint 60, 80 %, parfois même plus de 95 %. Ce sont surtout les lymphocytes de taille un peu plus grande que les lymphocytes normaux, des moyens mononucléaires ; il existe aussi de grandes formes à noyau plus clair, à protoplasma étroit, très basophile, qui correspondent à des cellules souches du type lymphoblaste.

Les éléments à grains azurophiles sont rares.

EVOLUTION

L'évolution des leucémies est fatale, elle oscille entre 2-4 ans. Elle se fait par étapes successives, entre-coupées de rémissions trompeuses. D'autrefois, la marche est plus rapide et le malade succombe en quelques mois.

La mort survient par cachéxie progressive et faiblesse cardiaque, par des hémorragies abondantes ou une infection intercurrente, pneumonie, tuberculose, etc. Parfois, une poussée aiguë termine l'évolution des leucémies chroniques, et cette dernière évolution s'observe plus fréquemment depuis la radiothérapie et le traitement par corps radioactifs.

SYNDROME SPLÉNO-ADÉNIQUE

Dans certains cas, au cours de la leucémie myéloïde on voit des ganglions apparaître. Un syndrome adénique s'installe. Le tableau clinique et hématologique change et l'évolution ultérieure de la maladie prend une autre et plus rapide allure.

ÉTUDE CLINIQUE

Il s'agit généralement d'un malade traité pour une leucémie myéloïde par les rayons X, le plus souvent, d'autrefois, par l'arsenic. Sous l'influence du traitement il se voit amélioré pour un certain temps, parfois pendant plusieurs mois. Cette amélioration se traduit au point de vue clinique par la diminution de la rate, disparition des malaises et des troubles généraux, par la reprise des forces, en somme, par un rétablissement équivalent parfois à une guérison apparente. Au point de vue hématologique, on voit la formule sanguine (leucocytaire) se modifier, tendant à devenir normale; le nombre des myélocytes diminue au profit des polynucléaires, le degré de l'anémie diminue.

Cette amélioration peut durer un temps assez variable, parfois pendant plusieurs mois, un an au plus, mais elle est passagère. Une rechute est fatale avec réapparition de tous les symptômes. Sous l'influence d'un nouveau traitement radiothérapique ou autre, le malade constate une nouvelle amélioration.

Mais, à un certain moment, le malade s'aperçoit que le traitement jusqu'ici actif ne lui fait plus rien. Au contraire, il continue à faiblir, maigrit, devient asthénique.

Dans cet état, le malade revient de nouveau demander un conseil médical.

A l'examen, on lui trouve des masses ganglionnaires qui n'existaient pas auparavant, au début de la maladie, et une rate redevenue grosse. Dans certains cas, c'est le malade lui-même qui s'aperçoit d'une petite tumeur dans une des zones ganglionnaires (aine, aisselle, région cervicale), qui se développe et grandit et il vient directement pour cela consulter son médecin (*Obs. I*).

A la période d'état, l'adénopathie est constituée par des ganglions, dont le volume ne dépasse pas celui d'une noix, et pouvant former des pléiades, des chaînes; un petit nombre de groupes ganglionnaires sont pris, deux ou trois, si bien que l'élément adénopathique ne passe pas au premier plan du tableau clinique, la splénomégalie reste malgré tout la note dominante (P.-E. Weil et Isch-Wall).

Ces masses, ordinairement localisées dans une des zones ganglionnaires (aisselle, aine, région cervicale)

peuvent se trouver d'autrefois dans plusieurs zones à la fois, unilatérales ou symétriques.

Dans le cas de Franck et Isaac, l'adénopathie était généralisée et formait de nombreux groupes ganglionnaires, des masses tumorales disséminées dans toute l'économie.

Les ganglions qui forment ces masses sont en général durs, mobiles et roulent sous le doigt. Ils n'ont pas de tendance au ramollissement et ne s'accompagnent pas de périadénite. Ils sont indolores. Dans l'observation I, cependant, on trouve une périadénite accompagnant les ganglions axillaires qui sont en même temps légèrement douloureux au palper.

La rate est grosse, hypertrophiée. Sa dimension qui était restée modérée sous l'influence du traitement a de nouveau augmenté plus ou moins considérablement et déborde les fausses côtes.

On peut trouver aussi des lésions buccopharyngiennes (*Observ. I*).

Les autres organes ne montrent rien de spécial.

Les hémorragies ne sont pas très fréquentes.

L'état général est mauvais. Le malade accuse une faiblesse progressive avec asthénie marquée. Il présente de l'anorexie et maigrit continuellement. Il est pâle, anémique. On note en même temps un état fébrile continue ou avec des rémissions.

L'évolution de la leucémie est très rapide. Elle n'excède pas trois-quatre mois après l'apparition ganglionnaire. (P.-E. Weil et Isch-Wall). La mort survient par suite d'une anémie progressive accompagnée à cette phase

d'un état fébrile presque continu. Parfois c'est un syndrome hémorragique terminal qui vient accélérer l'issue fatale (*Obs. II*), ou une maladie intercurrente qui constitue la cause occasionnelle de la mort.

Par tous ces caractères : état fébrile, lésions bucco-pharyngiennes, hémorragies et hématologie, l'évolution rappelle celle de la leucémie aiguë.

HÉMATOLOGIE

Ce qui caractérise le plus, au point de vue hématologique, la période ganglionnaire de la leucémie myéloïde, c'est l'apparition, dans le sang de grandes cellules leucocytaires, dont le nom est différent pour les différents auteurs et que nous appellerons leucoblaste (Clerc) ou cellule-souche. Ce sont des grandes cellules à noyau plus ou moins clair, volumineux, à réseau chromatinien fin, à 2-3 nucléoles; quant au protoplasma, il est complètement dépourvu de granulations, même de grains azur, et apparaît, comme une mince bande linéaire nettement basophile. C'est en somme une cellule identique en tout à celle qu'on trouve dans la leucémie aiguë. A cet état, il est difficile, et on peut dire impossible, de dire à laquelle des séries, myélocytaire ou lymphocytaire la cellule appartient. Les discussions sont grandes à ce propos et nous aurons l'occasion d'y revenir ultérieurement.

Le taux de ces cellules-souches dans le sang est variable. Il semble qu'il soit en rapport avec le degré de l'évolution; plus on est près de la terminaison fatale, plus son taux est élevé. Mais il n'y a rien de constant.

En général, ce taux est modéré, mais dans quelques cas on a vu s'élever le chiffre à 80 % (*Obs. II et IV*).

En même temps que les cellules-souches augmentent, les myélocytes et les polynucléaires diminuent.

Le nombre des leucocytes en général est augmenté mais l'hyperleucocytose est modérée et ne monte pas à des chiffres excessifs. D'ailleurs, elle subit des oscillations pendant l'évolution de la maladie. Mais dans deux cas, nous trouvons un chiffre excessif, 900.000 et 750.000.

Quant à l'anémie, elle est aussi variable. Il est rare que le nombre des globules rouges descende au-dessous de un million. Généralement, il oscille entre deux et quatre millions par mmc. On trouve aussi des hématies nucléées et une anisocytose et une poikilocytose marquées. Mais, à la phase terminale, un syndrome hémorragique peut apparaître et l'appauvrissement du sang en globules rouges s'accroît.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Le nombre des autopsies des malades, morts d'une leucémie myéloïde avec un syndrome adénique associé, est restreint. Sur les neuf observations que nous rapportons, dans deux cas seulement des autopsies ont été faites. Le résultat était le même dans les deux cas, sauf dans le cas de Frank et Isaac où les ganglions étaient extrêmement développés et généralisés dans toute l'économie.

La rate était énorme dans les deux cas. Elle pesait quelques kilos.

Le foie était aussi hypertrophié.

Les autres organes ne montraient rien de caractéristique.

Au point de vue microscopique, la rate montrait une transformation myéloïde complète. Son architecture était méconnaissable et on ne retrouvait en aucun point des follicules lymphoïdes.

Les ganglions étaient formés d'un tissu blanc, homogène, hyalin, sans aucune tendance à la caséification. La coupe était uniformément occupée par des cellules à noyau rond, assez clair, avec un protoplasme basophile, hyalin, peu développé; la dimension de ces cellules était légèrement supérieure au lymphocyte. Elles avaient l'aspect de cellules-souches, de leucoblastes; de nombreuses atypies cellulaires et figures de mitose, montraient la tendance proliférante de ce tissu. Les coupes étaient semblables sinon identiques à celles des chloromes et tumeurs de leucémie aiguë (*Obs. III et IV*, P.-E. Weil et Isch-Wall).

La biopsie des ganglions faite ultérieurement par MM. P.-E. Weil et Isch-Wall montre le même résultat microscopique (*Observ. II.*)

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(inédite) *Service du Dr P.-E. Weil*

Le malade, M. P., âgé de 36, employé, entre dans le service à l'hôpital Tenon, le 21 mai 1931 pour fatigue et troubles généraux.

L'histoire de ses malaises remonte au mois de juin 1930. A cette époque, malgré le bon état général, pesant alors 95 kilos, le malade commence à se sentir fatigué et affaibli. Il s'en va en vacances. Mais à son retour le malade ne voit aucune amélioration. Au contraire il maigrit progressivement, tombant à 80 kilos. Il a des céphalées intenses, répétées et souffre un peu de ses articulations, en particulier à l'épaule et au genou. Il a des crampes, des fourmillements dans les jambes. Le malade continue à travailler, mais le travail devient de plus en plus pénible.

Il n'a jamais saigné ; pas d'épistaxis, de gingivorragies, d'hématémèse, ni de purpura.

Enfin le malade accuse depuis quelque temps des frissons, qui paraissent être la traduction des accès fébriles.

Dans ses antécédents on ne trouve rien à signaler. Il n'a jamais séjourné aux colonies et ne présente aucun signe de spécificité.

A l'examen : La rate est grande, hypertrophiée formant

une masse dure, ligneuse, à surface régulière, qui envahit le flanc gauche. Elle déborde à droite de 2 travers de doigt l'ombilic et descend à 4 travers de doigt au-dessous de lui. En haut, elle remonte à 4 travers de doigt au-dessus du rebord costal. Elle n'est pas douloureuse, mais un peu sensible dans le flanc gauche.

Le foie non douloureux a des dimensions normales.

On ne trouve pas de ganglions ni au cou, ni dans l'aisselle, ni dans l'aîne.

Les champs pulmonaires paraissent normaux.

Cœur normal.

Reflexes normaux. Pas d'Arg-Robertson.

Sang : Temps de coagulation : 6'.

Signe de lacet : négatif.

G. R. : 3.750000 ; H. : 80 ; G. B. : 330000 ; V. G. : 1,06 ; Polyneutro : 45,5 ; cosino : 2,5 ; baso : 0,5 ; lympho : 1 ; myélo : 35 ; baso : 1,5 ; cosino : 0,5 ; métamyélo : 11,5 ; promyélo : 1.

0,5 hématie nucléée pour 100 leucocytes.

Sous l'influence du traitement radiothérapique, l'état général s'améliore.

L'examen du sang le 9 juin 1931 a montré :

Polyneutro : 65 ; baso : 2 ; lympho : 3 ; M. mono : 4 ; métamyélo : 10 ; myélo : 15 ; cellules de Türk : 1.

Poids : 82 kilos 700.

25 juillet 1931 : la rate arrive à l'ombilic.

G. R. : 5.020.000 ; H. : 80 ; G. B. : 29.100 ; V. G. : 0,88 ; Polyneutro : 48 ; éosino : 1 ; M. mono : 1 ; myélo : 27 ; métamyélo : 23.

1^{er} octobre 1931 : L'état général est excellent, le malade pèse 93 kilos 800 en augmentation d'une dizaine de kilos depuis le début du traitement. Seules persistent des arthralgies et des selles pâteuses.

La rate paraît à peine hypertrophiée.

G. R. : 5.300.3000 ; H. : 90 ; G. B. : 29.100 ; V. G. : 0,84.

Le 17 octobre 1931 : le malade reprend son travail. Il revient de temps en temps pour se faire examiner.

Son état général est bon. Augmentation progressive du poids.

Jusqu'au 7 novembre 1931, le malade a eu en tout 23 séances de radiothérapie en 4 séries. A cette date on les interrompt.

Le 30 janvier 1932 : G. R. : 6.560.000 ; H. 90 ; G. B. : 29.400 ; V. G. : 0,70 ; Polyneutro : 84 ; éosino : 2 ; G. Mono : 1 ; M. mono : 4 ; myélo : 4 ; baso : 1 ; métamyélo : 4.

Poids : 98 kilos 200.

Depuis le 17 février 1932 jusqu'au 23 mars 1932, le malade reçoit 6 injections d'Ixium, la première de 250 microgr., la dernière de 250 microgr. Toutes sont bien supportées sauf après la quatrième, légers maux de ventre sans diarrhée.

Le malade subit un traitement d'hépatrol.

Le 14 mai 1932 : l'état général est bon. Poids 99 k. 400.

La rate ne paraît pas hypertrophiée. Le foie est normal.

G. R. : 4.750.000 ; H. : 90 ; G. B. : 9.000 ; V. G. : 0,96 ; Polyneutro : 70 ; éosino : 2 ; baso : 1 ; M. mono : 9 ; G. mono : 2 ; myélo : 10 ; métamyélo : 6.

A partir du 11 juin 1932 le malade est mis au benzol (XX g. aux deux principaux repas). Il se plaint depuis quelques jours de courbatures surtout dans les bras.

Le 7 juin on supprime le benzol, le malade présentant des troubles digestifs avec diarrhée. Il continue seulement l'hépatrol buvable.

Depuis le 27 juillet, on lui refait, pendant un mois, 4 injections d'Ixium de 200 microgr. et le 28 août, le malade part en vacances. A cette date, l'état général est satisfaisant. On ne constate pas de rate, ni des ganglions.

G. R. : 3.690.000 ; H. : 75 ; G. B. : 6.000 ; V. G. : 1,01 ; Polyneutro : 73 ; éosino : 2 ; baso : 3 ; M. mono : 9 ; G. mono : 1 ; myélonéutro : 7 ; métamyélo : 5.

Au mois d'octobre, le malade revient de vacances avec un état de santé excellent. Il subit de nouveau un traitement d'Ixium (6 injections de 200 microgr.), qui est bien supporté.

On ne constate pas de rate, de foie, ni des ganglions.

Poids : 99 kilos 900.

Le 14 décembre 1932, l'examen du sang décèle la présence de cellules souches (1 %).

Le 21 décembre, on constate une augmentation de la rate.

Le 6 janvier 1933 : La rate dépasse de 4 travers de doigt les fausses côtes. L'état général est bon, mais le malade se sent fatigué. Il a maigri de 2 kilos. Il a eu un traitement radiothérapique sur la rate (en trois secteurs).

G. R. : 4.130.000 ; H. : 90 ; G. B. : 157.800 ; V. G. : 1,08 ; Polyneutro : 41,5 ; G. mono : 0,5 ; myéloneutro : 24 ; éosino : 1 ; baso : 2 ; promyélo : 4 ; métamyélo : 21,5 ; cellules souches : 5,5.

1,5 mégalo-blaste basophile pour 100 leucocytes.

On lui fait encore 3 séances de radiothérapie.

Le 26 janvier 1933 le malade est de nouveau hospitalisé dans le service pour un épisode grippal. Il présente une angine marquée, avec des courbatures et des vomissements. Température : 39°. Après un traitement d'électrargol, il peut quitter l'hôpital le 8 février. A cette date, la rate est augmentée de volume, elle descend jusqu'à l'horizontale de l'ombilic. Le foie ne paraît pas être gros. Aux membres inférieurs on trouve un léger œdème mou. Dans les urines pas d'albumine.

Le 23 février 1933 : Le malade revient consulter pour des adénopathies qui ont apparu depuis quelques jours :

Le 17 février : ganglions sous-mastoldiens droits.

Le 19 février : ganglions sous-maxillaires droits.

Le 21 février : ganglions axillaires bilatéraux.

A l'examen on trouve dans les deux aisselles, 5-6 ganglions de volume d'une petite noisette chacun, noyés dans

une masse de consistance molle (un peu de périadénite molle). Ces ganglions sont légèrement douloureux au palper. On en trouve également dans la région sous-maxillaire droite et sous-mastoïdienne droite.

On ne trouve pas de ganglions dans la région inguinale.

La rate n'a pas augmenté depuis le 8 février.

G. R. : 3.250.000 ; H. : 80 ; G. B. : 9.200 ; V. G. : 1,2 ; Polyneutro : 50 ; éosino : 1 ; lympho : 3 ; M. mono : 2 ; G. mono : 2 ; promyélo : 1 ; myéloneutro : 7 ; myélo non granuleux : 18 ; métamyélo : 3 ; cellules souches : 13.

Le 2 mars 1933 : G. R. 3.490.000 ; H. : 75 ; G. B. : 79.400 ; V. G. : 1,07 ; Polyneutro : 16 ; M. mono : 3 ; myéloneutro : 13 ; métamyélo : 17 ; cellules souches : 47.

1 hématie nucléée pour 100 leucocytes.

Anisocytose importante. Polychromatophilie.

Un état fébrile s'installe. Température : 39°. Le malade reste au lit.

Les ulcérations bucco-pharyngiennes et amygdaliennes avec des fausses membranes que le malade présente depuis le 5 mars disparaissent vers le 20 mars sous l'influence du traitement par le novar intravein. Mais en même temps des nodosités cutanées apparaissent sur tout le thorax, le cou et la face, de grosseur d'une lentille, intradermiques, légèrement saillantes, au nombre d'une quarantaine.

Le 6 avril 1933 : G. R. : 760.000 ; G. B. : 546.000.

Le 7 avril 1933 : Le malade meurt.

OBSERVATION II

(inédite) du D^r Schmitt

M. T..., docteur (urologie) en médecine, se sent très fatigué depuis le mois d'octobre 1932. Il maigrit et accuse une asthénie progressive.

Au mois de janvier 1933, il présente des troubles digestifs avec des coliques abdominales et un état fébrile de

38°2. A la palpation on a une sensation d'une tuméfaction sensible dans la fosse iliaque droite. Mais une radiographie faite à la suite n'a pas montré aucune altération de l'intestin. Le cœcum était mobile, non déformé.

Le 29 janvier, des ganglions nombreux et volumineux apparaissent dans les deux régions cervicales. On note également quelques ganglions dans les 2 creux inguinaux.

La rate est perceptible, mais ne déborde pas le rebord costal.

L'examen du sang fait le 30 janvier montre :

G. R. : 4.310.000 ; H. : 80 % ; G. B. : 145.000 ; V. G. : 0,93 ; Polyneutro : 66 ; éosino : 0,5 ; baso : 1 ; lympho : 4 ; G. mono : 1 ; myéloneutro : 16,5 ; éosino : 0,5 ; cellules indifférenciées : 10,5.

Anisocytose, Poïkilocytose, Polychromatophilie : peu marquée.

Hématie nucléée : 3 %.

Le 1^{er} février, le malade vient consulter le D^r P.-E. Weil.

La rate, à ce moment, dépasse le rebord costal de deux travers de doigt.

Le D^r P.-E. Weil lui ordonne un traitement radiothérapique ainsi que l'ingestion d'hépatol à la dose de deux ampoules par jour. En six jours on lui fait 3 séances de radiothérapie, chacune de 500 R. et sous l'influence de ce traitement on constate le 10 février :

G. R. : 4.482.000 ; H. 75 ; G. B. : 65.700 ; V. G. : 0,84 ; Polyneutro : 70 ; éosino : 1 ; baso : 2 ; lympho : 6,5 ; G. mono : 2,5 ; myéloneutro : 9,5 ; cellules indifférenciées : 6 ; monocytes : 2,5.

Anisocytose, Poïkilocytose : assez marquées.

Polychromatophilie : peu.

Hématies nucléées : 1 %.

Après deux autres séances de radiothérapie, de 333 R. chacune, on constate la splénomégalie diminuer progressivement ainsi que les ganglions.

Le 23 février, le malade présente une poussée ganglionnaire très marquée avec ganglions dans la région susclaviculaire de la grosseur de mandarine. La tuméfaction abdominale paraît avoir augmenté parallèlement.

On fait encore une séance de radiothérapie, 250 R. sur la rate et 250 sur le ganglions du cou du côté droit.

Au début du mois de mars le malade présente des troubles digestifs, qui consistent surtout en nausées et vomissement, et qui disparaissent sous l'influence de morphine et de belladone.

Le 7 mars on fait une *biopsie* d'un ganglion. Elle montre que la structure du ganglion est modifiée, méconnaissable. La coupe est en totalité formée de cellules d'aspect uniforme, cellules conjonctives à gr. noyau clair, boursofflé et dont la chromatine forme un reticulum très fin avec 2-3 nucléoles foncés et à protoplasme peu étendu, légèrement basophile (leucoblaste). Pas de granulations.

Entre les cellules, il n'apparaît pas de reticulum. Seulement de loin en loin, une cellule plasmatique (plamazellen).

Les figures de mitose abondantes, les noyaux monstrueux montrent une activité tumorale intense.

De loin en loin on voit des myélocytes reconnaissables à leur noyau régulier, plus petit, plus teinté et aux granulations du protoplasma.

En somme, il s'agit d'un leucoblastome.

Sang : Polyneutro : 72 ; M. mono : 4,5 ; G. mono : 2,5 ; myéloneutro : 6,5 ; baso : 0,5 ; métamyélo : 3,5 ; cellules souches : 10,5.

0,5 normoblaste pour 100 leucocytes.

Le 18 mars : G. R. : 4.460.000 ; H. : 60 ; G. B. : 58.000 ; V. G. : 0,68 ; Polyneutro : 12 ; myélo : 5 ; lympho : 2 ; cellules souches : 81.

Anisocytose marquée.

Poikilocytose peu marquée.

Polychromatophilie assez marquée.

Hématie nucléée : 1 % leucocytes.

L'état général devient de plus en plus précaire. Affaiblissement et amaigrissement progressif. Etat fébrile. Le malade meurt à la fin de mars avec un syndrome hémorragique terminal.

OBSERVATION III

rapportée par MM. P.-E. Weil et Isch-Wall

(Bul. et Mém. Soc. Méd. des Hôpit Paris, 9 mai 1930)

M. D... entre le 8 juin 1922 à l'hôpital en période toute terminale d'une leucémie myéloïde reconnue au début de l'année. En février, en effet, l'examen du sang donne les résultats suivants : G. R. : 2.030.000 ; G. B. : 440.000 ; Poly-neutro : 37 ; éosino : 1 ; mono : 2 ; myéloneutro : 48 ; éosino : 12.

A son entrée, le malade absolument cachectique présente une dyspnée considérable avec orthopnée et sans cyanose (à l'auscultation, bruit de tempête à la hauteur des deux poumons), et un œdème des membres inférieurs remontant jusqu'aux cuisses. Le ventre volumineux est occupé dans toute sa partie gauche par la rate qui descend jusqu'au pubis ; elle est d'une consistance dure.

Dans chaque aisselle se trouvent des ganglions formant un paquet de la grosseur d'une mandarine, chaque masse est bosselée, sans adhérence à la peau ni à la profondeur. Aux aines on retrouve des ganglions gros, durs, moins volumineux qu'aux aisselles. Les ganglions sous-maxillaires sont, de même, notablement hypertrophiés. Les chaînes carotidiennes et sus-claviculaires montrent de petits ganglions durs roulant sous le doigt.

Examen de sang le 8 juin : G. R. : 4.300.000 ; G. B. : 96.200 ; Poly : 36,5 ; lympho : 0,5 ; myélo : 4 ; méta-myélo : 6 ; cellules souches : 53.

Le malade meurt le soir même de son entrée.

Autopsie : Rate (3 kilos 500) dans un état de putréfaction avancée. Coupe homogène rouge foncé ; on ne retrouve pas de pulpe blanche apparente.

Foie (2 kilos 580) : très congestif, avec aspect légèrement muscade. La surface de coupe est lisse, et ne présente pas de bandes de sclérose.

Poumons : broncho-pneumonie bilatérale.

Reins : de volume normal.

Ganglions : retirés frais la veille, sont blancs à la coupe et ne présentent aucunement un aspect caséeux. Les ganglions sont bien isolés les uns des autres et sont de la grosseur d'une noix en moyenne.

L'examen microscopique montre à la coupe de ces ganglions un tissu homogène formé de petites cellules à noyaux ronds fortement colorés entourés d'une bande mince de protoplasma tout à fait hyalin. Quelques atypies cellulaires, quelques mitoses, les cellules sont identiques aux cellules souches du sang.

La rate, par contre, présente, autant que l'on puisse juger sur l'organe putréfié, une transformation myéloïde comme on a coutume de le voir au cours de la leucémie myéloïde, son architecture est méconnaissable et on ne retrouve en aucun point au microscope de pollicules lymphoïdes.

OBSERVATION IV

Publiée par MM. P.-E. Weil et Isch-Wall

(Bul. Mem. Soc. Méd. des Hôp. Paris, 9 mai 1930)

Mlle B..., 25 ans, est envoyée le 4 juillet 1927 à l'hôpital Tenon parce que son médecin, l'examinant pour fatigue générale et amaigrissement, lui découvre une grosse rate. Celle-ci descend dans la fosse iliaque et au-dessous de l'ombilic dépasse la ligne médiane. On ne trouve aucun ganglion palpable. Le foie n'est pas gros. L'examen de différents

appareils est négatif, mais le sang donne l'image suivante :

G. R. : 2.850.000 ; H. : 55 ; G. B. : 180.000 ; Polyneutro : 54 ; éosino : 2 ; baso : 2 ; lympho : 2 ; moyens mono : 3 ; métamyélo : 8,5 ; myéloneutro : 10,5 ; éosino : 1,5 ; baso : 1 ; promyélocytes : 14,5 ; cellule indifférenciée : 1 ; 1 normobaste pour 100 leucocytes.

Cette leucémie myéloïde typique se montre à un premier traitement réfractaire à l'irradiation ; on obtient bien une montée progressive des hématies jusqu'à 3.930.000 (septembre 1927) après deux mois de séances, mais les leucocytes ont augmenté parallèlement jusqu'à 450.000 sans grande modification de l'équilibre leucocytaire. Une deuxième série de rayons X amène cependant une amélioration considérable et, en décembre 1927, on constate une diminution notable de la rate avec 4.500.000 globules rouges et 20.000 globules blancs dont 9 % de myélocytes.

En 1928, la radiorésistance s'affirme et malgré un bon état général on trouve, en décembre de cette année, 3.420.000 globules rouges et 112.800 globules blancs, dont 25 % de myélocytes.

Pendant l'été 1929 une aggravation apparaît sous forme d'amaigrissement considérable, de fatigue, de poussées fébriles et d'augmentation du volume de la rate. Le sang ne montre pas pourtant une image différente de celle de l'année précédente (septembre 1929 : 3.480.000 globules rouges, 133.000 globules blancs dont 25 % de myélocytes).

La malade entre à l'hôpital où l'on obtient, par le repos et l'hépatol, une sédation légère des phénomènes généraux. Une dernière série de radiothérapie reste absolument sans effet sur le volume énorme de la rate, sur l'amaigrissement progressif et sur l'image du sang. Seule la température maintient son taux aux environs de la normale. La dernière séance a lieu le 22 octobre.

Le 15 novembre, pour la première fois, apparaissent des groupes ganglionnaires dont chaque élément a environ

la grosseur d'une noisette, dans le creux axillaire. Aux aines les ganglions sont augmentés de volume, mais sont d'une importance moindre. A partir de ce moment, ces ganglions iront en augmentant de volume jusqu'à atteindre celui d'une petite noix formant ainsi par leur réunion des masses très appréciables, en même temps que l'état général allait s'aggravant jusqu'à la cachexie.

Le 22 novembre, un examen de sang donnée les résultats suivants : G. R. : 1.610.000 ; G. B. : 910.000 ; Polyneutro : 10 ; promyélocytes : 6 ; myélocytes : 16 ; métamyélo : 2 ; cellules souches : 66.

Cinq jours plus tard, le taux des cellules souches montait à 78. Une biopsie d'un ganglion inguinal pratiqué à cette date montre que le ganglion est formé d'un tissu blanc homogène sans aucune tendance à la caséification. Au microscope, la coupe est uniformément occupée par des cellules à noyau rond assez clair avec un protoplasme basophile, hyalin, peu développé ; la dimension de ces cellules est légèrement supérieure au lymphocyte. Elles ont l'aspect de cellules souches, de leucoblastes ; de nombreuses atypies cellulaires et figures de mitose montrent la tendance proliférante de ce tissu. Les coupes sont semblables sinon identiques à celles des chloromes et tumeurs de leucémie aiguë que nous avons pu voir.

La malade est morte à la fin du mois de décembre.

OBSERVATION V

(résumée) de MM. Laubry et Marchal (Sang, juin 1932)

Il s'agit d'une leucémie myéloïde survenue chez un radiologiste. C'est une leucémie myéloïde avec splénomégalie modérée, sans adénopathies, évoluant par poussées aiguës avec des rémissions passagères sous l'influence de la radiothérapie et du foie de veau. A chaque poussée

évolutive on trouve une augmentation des cellules-souches dans le sang et un état fébrile.

Finalement, 8 mois après la constatation de la maladie et du traitement radiothérapique, on assiste à une nouvelle poussée évolutive, s'accompagnant cette fois-ci de signes osseux (douleurs dues aux localisations osseuses) et des adénopathies multiples. En même temps, le taux des cellules souches augmente. L'état général devient de plus en plus mauvais.

3 mois après l'apparition ganglionnaire, le malade meurt. Les derniers jours avant la mort, l'examen du sang a montré 752.000 leucocytes avec 30 % des cellules primordiales.

OBSERVATION VI

Publiée par MM. P.-E. Weil et Isch-Wall
(Annales de Médecine 1930)

M. R..., 46 ans, entre dans le service en février 1923 pour pâleur, fatigue générale, point de côté gauche. On trouve à l'examen une rate volumineuse.

L'examen du sang : G. R. : 3.210.000 ; G. B. : 33.500 ; Polyneutro : 21 ; métamyélo : 32 ; lympho : 1,5 ; M. mono : 3 ; polyeosino : 5 ; polybaso : 2 ; myéloneutro : 31,5 ; myéloéosino : 4.

Il reçoit deux séries de rayons X qui provoquent une fonte de la rate et un abaissement de globules blancs à 21.000. Le malade quitte l'hôpital et continue à se soigner en dehors du service. Un an après, en avril 1924, il revient dans le service très amaigri et pâle.

La dernière série de rayons X est restée sans effet, et, il n'en a ressenti aucun bénéfice. Au contraire, la rate a augmenté de volume et descend dans la fosse iliaque ; mais ce qui frappe, c'est la présence de masses ganglionnaires dans les deux aines, masses formées par une demi-douzaine de ganglions isolés de la grosseur d'une noix. Les autres

groupes ne présentent que des ganglions minimes. Le malade a remarqué ces tumeurs depuis huit jours seulement. Il est fébrile, sa température : 38-39°.

Examen du sang le 29 avril : G. R. : 2.630.000; G. B. : 110.000; Polyneutro : 26; métamyélo : 28,5; lympho : 3; polyéosino : 2; baso : 8,5; myéloneutro : 18,5; cellules souches : 12,5.

Le malade meurt le 4 juin suivant.

OBSERVATION VII

(résumée) *Publiée par MM. P.-E. Weil et Isch-Wall*
(Annales de Médecine, 1930, p. 124)

Il s'agit d'un malade de 52 ans qui entre à Lariboisière en 1907 pour une leucémie myéloïde chronique. Après 16 séances de radiothérapie le malade se sentant amélioré quitte l'hôpital et ne continue pas son traitement.

Au mois de mars 1929, à la suite d'un affaiblissement progressif le malade entre à l'hôpital Tenon. On le trouve alors amaigri, très pâle, aux muqueuses fortement décolorées. Sa température oscille entre 38° et 39°5. La rate est énorme, dure et douloureuse. Le foie est gros, dur. On constate aussi dans l'aîne droite un groupe ganglionnaire composé d'une demi-douzaine de ganglions de la grosseur d'une très grosse noix et formant une masse polylobée-saillante sous la peau amaigrie du malade. Pas de périadénite. On trouve quelques petits ganglions dans l'aisselle droite.

Pas de signes de spécificité nerveuse. B. W. négatif.

L'examen du sang : G. R. : 2.780.000; G. B. : 76.200; H. : 40; Polyneutro : 20; M. mono : 3,5; G. mono : 1,5; polybaso : 3; métamyéloneutro : 5,5; myéloneutro : 10,5; promyéloneutro : 2; cellules souches de dimensions : moyennes : 31, petites : 19, très petites : 4.

Grosses lésions glébulaires, nombreuses hématies basophiles.

Le malade meurt deux semaines après.

OBSERVATION VIII

(résumée) de *Türk*

rapportée par MM. P.-E. Weil et Isch-Wall
dans *Les Annales de Médecine*

C'est un malade dont la maladie a débuté avec le tableau typique d'une leucémie myéloïde, typique tant au point de vue clinique, augmentation de volume de la rate avec ganglions normaux, qu'au point de vue microscopique : le nombre de leucocytes s'était élevé à 373.000 avec 90 % de myélocytes.

A la suite d'un traitement arsénical intensif, le chiffre leucocytaire tomba rapidement jusqu'à un état voisin de la leucopénie : 3.500. Environ huit mois après le début, l'aspect de la maladie changea. Cliniquement, les ganglions commencèrent à grossir, et microscopiquement le sang montra une augmentation du nombre de grandes cellules hyalines atypiques, comprenant un noyau unique avec un ou plusieurs nucléoles pâles, et que l'auteur nomme prolymphocyte en les comparant aux cellules de la leucémie aiguë lymphatique. En même temps, les myélocytes diminuaient de nombre. Peu avant la mort, les cellules atypiques atteignirent le pourcentage de 20 %, tandis que les myélocytes tombaient à 3 %.

OBSERVATION IX

(résumée) de *Frank et Isaac*

rapportée par MM. P.-E. Weil et Isch-Wall

Un homme de trente-neuf ans, après des épistaxies répétées, présente une splénomégalie. Un an après, le

diagnostic de leucémie myéloïde était porté ; le malade reçoit une douzaine de séances de rayons X, à la suite desquelles la rate diminue et les globules blancs tombent de 400.000 à 88.000. Trois mois après, rechute, mais les rayons X (28 séances) restent absolument inactifs, la rate augmente de volume et les globules blancs remontent à 360.000. En même temps, les ganglions sous-maxillaires, inguinaux et axillaires s'hypertrophient et la rate devient énorme. L'état du malade reste ainsi stationnaire quatre mois, puis subit une poussée aiguë : les ganglions deviennent énormes, surtout ceux du creux sus-claviculaire, et donnent lieu à des douleurs de compressions nerveuses.

Examen du sang à cette phase terminale :

G. B. : 212.000 ; Polyneutro : 48 ; éosino : 5 ; baso : 5 ; myéloneutro : 33 ; éosino : 3 ; petits lympho : 4 ; gr. cellules myalines : 4.

L'autopsie montre, outre la rate énorme, le foie gros et l'hypertrophie des ganglions accessibles cliniquement, des ganglions mésentériques et rétro-péritonéaux extraordinairement augmentés. Des deux côtés de l'aorte, ils forment une masse de 12 centimètres de diamètre englobant et comprimant l'uretère gauche.

L'examen microscopique montra que la rate et la moëlle osseuse avaient subi la transformation myéloïde habituelle complète. Mais, par contre, les ganglions sont formés par la juxtaposition d'une même petite cellule à l'aspect lymphocytaire, petit noyau rond fortement coloré, entouré d'une mince bande protoplasmique. La réaction d'oxydase de Schultze est restée négative sur ces cellules.

LA SIGNIFICATION DU SYNDROME ADÉNIQUE

Que signifient les ganglions qui apparaissent au cours de la leucémie myéloïde ? Traduisent-ils la transformation de cette leucémie en leucémie lymphoïde, comme l'a prétendu Türk à propos de son cas ? Faut-il placer des cas semblables dans le cadre de la leucémie mixte, comme le croyait le même auteur ? Ou a-t-il, ce syndrome adénique tardif, une toute autre signification ?

La discussion de ces points est tellement en relation avec l'origine de cellules sanguines, qu'avant de l'aborder, il me paraît utile de rappeler les deux théories différentes.

Les hématologistes modernes sont divisés en deux grandes écoles : en dualistes et en unicistes.

Les dualistes considèrent le tissu myéloïde et lymphoïde comme deux tissus nettement distincts et jamais transformables l'un dans l'autre. Toutes les cellules produites dans le tissu lymphoïde proviennent de leur cellule-souche spécifique, le lymphoblaste, et les cellules

nées du tissu myéloïde, de leur cellule-souche spécifique, le myéloblaste.

C'est Ehrlich, le premier, qui a posé les lois de la morphologie, biologie et de la spécificité génésique des cellules sanguines; savoir que les lymphocytes se forment dans les organes lymphatiques (rate, ganglions et tissu adénoïde du tube digestif), et les leucocytes granuleux et les hématies dans la moelle osseuse. Cette classification forme la base de l'enseignement dualiste moderne et est pratiquement acceptée par la majorité des cliniciens.

Ehrlich et les dualistes insistent sur la différence d'origine de ces deux groupes de cellules et croient qu'il est possible de distinguer le lymphoblaste du myéloblaste.

Les unicistes, avec Pappenheim, considèrent qu'il y a une cellule-souche commune aux lymphocytes et aux myélocytes et qu'elle est ubiquitaire dans tous les tissus hématopoïétiques. C'est peut-être le centre germinatif des cellules du tissu lymphoïde ou la cellule primordiale du tissu myéloïde. Et, au cours de son évolution, elle se différencie et devient lymphocyte ou myélocyte.

Downey ne reconnaît pas le terme « lymphoblaste » décrit par Naegeli pour des grandes cellules mononucléaires des centres germinatifs. Il trouve les mêmes cellules dans le tissu interfolliculaire et dans le pulpe splénique.

Malgré l'antagonisme apparent des unicistes et des dualistes, des concessions ont été faites des deux parts. Naegeli, dans les dernières éditions de son traité admet

que les cellules mésenchymateuses qui se trouvent au voisinage des vaisseaux sanguins peuvent se différencier sous l'influence de conditions pathologiques et physiologiques dans les deux directions. A ce point de vue, il est uniciste.

Pour Hirschfeld, les cellules primordiales du tissu lymphoïde sont morphologiquement les mêmes, mais sont différentes dans leur fonction et dans leur différenciation cytologique ultérieure.

*
* *

La cellule-souche qu'on trouve dans le sang au cours de la leucémie myéloïde accompagnée du syndrome adénique, a les caractéristiques hématologiques de celle de la leucémie aiguë. Elle constitue le principal point de divergence de la théorie uniciste et dualiste. Quelle place occupe-t-elle dans le cadre des cellules sanguines ?

Ehrlich l'a décrite sous le nom de « Grand lymphocyte » et l'a rangée dans le groupe des cellules non granuleuses. Il la considérait comme de nature lymphoïde issue, comme tous les éléments agranuleux des centres lymphatiques de l'organisme (ganglions, amygdales, follicules de l'intestin, thymus), par opposition aux cellules granuleuses qui naissent dans la moelle osseuse.

C'est la cellule à noyau clair, le polyeidyocyte de Darier; c'est le myélocyte orthobasophile de Domineï.

Naegeli apporte une doctrine néodualiste. Pour lui, le grand lymphocyte est une cellule-souche, mais suivant qu'il se développe dans les ganglions ou dans la moelle des os, il donne naissance à des éléments de la

série lymphoïde ou de la série myéloïde; et dans sa thèse le lymphoblaste, par son aspect morphologique, s'oppose au myéloblaste.

D'autres auteurs se rallièrent à cette théorie du dualisme d'origine. Benda créa les termes de myélogonie et de lymphogonie en reconnaissant l'impossibilité d'isoler morphologiquement la myélogonie de la lymphogonie. Türk admit aussi l'existence de deux cellules semblables, distinctes seulement par le lieu de naissance, mais dérivant d'une première cellule lymphomyéloblastique.

Toutes ces considérations reflètent une même conception théorique, à savoir, que nécessairement et d'emblée, une cellule sanguiformative doit être encadrée dans l'une ou dans l'autre des séries myéloïde ou lymphoïde, ces deux séries étant irréversibles si haut qu'on remonte dans le processus hématopoïétique.

Pour Pappenheim, le grand lymphocyte est une cellule-souche, et pour son aspect lymphoïde, il le nomme lymphoïdocyte. Mais à ce stade, il n'est encore ni lymphoblaste ni myéloblaste, il est tout ensemble lymphomyéloblaste. Il n'y a pas lieu d'insister sur la différence entre lymphoblaste et myéloblaste, « il n'existe aucun dualisme fondé sur la morphologie, mais simplement un dualisme fonctionnel avec un unitarisme morphologique. » Le lymphocyte de grande taille ne représente d'après l'école de Pappenheim ni une cellule lymphoïde, ni une cellule myéloïde, mais une cellule-souche naissant indifféremment dans la moelle ou dans

les ganglions où elle occupe le centre germinatif du follicule clair.

Dans le même esprit, d'autres auteurs ont donné à cette cellule le nom de leucoblaste, cellule-souche, cellule indifférenciée.

Les différences morphologiques décrites et soutenues surtout par Naegeli pour la distinction des lymphoblastes et des myéloblastes, c'est-à-dire des cellules-souches sont reconnues actuellement comme insuffisantes pour le diagnostic différentiel. Naegeli prétendait que le myéloblaste pouvait se reconnaître à ses nucléoles, toujours très distincts, au nombre de un à quatre, à la présence dans son protoplasma des granulations et de grains d'azur et à l'absence de l'espace clair périnucléaire. Inversement, le lymphoblaste ne posséderait jamais plus de deux nucléoles, ni de granulation, grains d'azur. Mais ce caractère fût bientôt démenti. Schridde signala que le myéloblaste n'avait jamais d'espace clair périnucléaire, alors que le lymphoblaste pouvait en avoir. Grawitz et Ferrata ont trouvé les grains d'azur dans les lymphoblastes. Aucun des caractères différentiels invoqués par Naegeli n'a résisté donc à la critique.

Les caractères biologiques, basés sur les réactions oxydasiques et peroxydasiques des globules blancs ne donnent pas non plus une réponse positive, en faveur de l'une ou de l'autre des séries, myéloïde ou lymphoïde, de la cellule-souche. Fiessenger trouve cette cellule « indifférenciée par ses caractères biologiques, comme

elle semble embryonnaire par ses caractères histologiques ». Clerc est aussi du même avis, qu'il est impossible de déterminer le caractère myéloïde ou lymphoïde de la cellule-souche ni par la morphologie ni par les réactions oxydasiques. Fineman arrive à la même conclusion, de même Richter. Ce dernier constate que la réaction péroxydasique des éléments primitifs (myéloblaste et lymphoblaste) est négative. Il ne trouve donc pas aucun critère de distinction de ces deux cellules, elles semblent être pareilles au point de vue morphologique, biologique, ainsi qu'au point de vue du potentiel de différenciation.

Actuellement, on admet que la cellule-souche n'apparaît pas comme déjà rattachée à l'une ou à l'autre des séries myéloïde ou lymphoïde; c'est une cellule plus jeune, bien caractérisée, toujours sensiblement égale à elle-même, qu'on peut nommer diversement suivant qu'on la définit d'après son aspect, sa capacité de filiation, du caractère de différenciation. Nous l'avons appelée dans notre travail, leucoblaste ou simplement cellule-souche.

*
* *

Faut-il voir dans l'apparition des ganglions au cours de la leucémie myéloïde une preuve de la transformation de cette leucémie en leucémie lymphoïde? Türk a interprété son cas dans ce sens; l'hypertrophie considérable des ganglions, l'apparition dans le sang de grandes

cellules non granuleuses, du caractère des cellules lymphoïdes qu'on trouve dans les « lymphomatoses aiguës », lui ont donné un argument pour cette interprétation. Il a conclu, que dans son cas une leucémie lymphoïde aiguë a succédé à la leucémie myéloïde chronique et a suggéré comme cause possible, « l'épuisement » des éléments myéloïdes sous l'influence arsenicale.

Mais Türk n'a pas fait un examen histologique de son cas pour vérifier l'exactitude de son hypothèse. C'est l'argument principal de Naegeli, Pappenheim, Meyer, Heincke, Von Domarus et d'autres pour être en désaccord avec lui. Naegeli croit qu'un examen histologique des cas semblables à celui de Türk aurait montré le tissu lymphoïde apparent n'être que du tissu myéloïde.

On ne connaît pas de cas de transformation nette du tissu myéloïde en tissu lymphoïde et vice versa. Non seulement les dualistes avec Naegeli contestent cette possibilité, mais même les unicistes, avec Pappenheim, Clerc.

Fabian, Schatloff et Naegeli, après une étude de plusieurs cas de leucémie myéloïde et lymphoïde, constatent que dans aucun cas le tissu lymphoïde ne devient myéloïde et vice versa. L'examen histologique et hématologique montraient toujours les deux systèmes séparés et distincts.

Les cas que certains auteurs ont rapporté où ils auraient vu une telle transformation, ne sont pour Naegeli que des leucémies secondaires à myéloblastes formées par le processus de différenciation. On retrouve

ce même processus au cours de certaines chloroleucémies et des leucémies aiguës.

Clerc non plus ne croit pas à la possibilité d'une transformation; « la réaction pendant tout le cours de la maladie, tend à garder la même orientation, ce qui se comprend puisque les deux tissus fondamentaux, myéloïde et lymphoïde ne semblent pas capables de se transformer directement et d'une façon massive l'un dans l'autre ». « La transformation possible d'une leucémie myéloïde en lymphoïde, autrefois signalée, n'était qu'apparente, car il s'agissait non de lymphocytes adultes, mais de microlymphoblastes embryonnaires venant se substituer aux éléments myéloïdes mieux différenciés. »

Quant à la dénomination de leucémie mixte prononcée par certains auteurs, dont Türk était le premier, pour des cas de leucémies myéloïde s'accompagnant de masses ganglionnaires et de l'apparition dans le sang des éléments hyalins, que faut-il en penser ?

Les dualistes contestent d'une façon absolue la possibilité d'existence d'une leucémie mixte. Ils insistent sur ce que les deux systèmes sont nettement distincts et séparés par des cellules-souches respectives et qu'on ne trouve jamais les deux tissus mêlés dans le véritable sens du mot. La métaplasie myéloïde dans la rate et les ganglions s'explique par la division du tissu de ces organes en éléments myéloïdes et lymphoïdes : les follicules des ganglions et de la rate constitueraient le tissu lymphoïde, le tissu interfolliculaire serait capable de produire des cellules myéloïdes. D'autrefois, la méta-

plasie des organes extramédullaires pourrait s'expliquer par une transplantation et développement ultérieur dans ces organes, des cellules myéloïdes expulsées de la moelle des os. Mais dans tous les cas on voit une ligne de démarcation nette entre l'infiltration lymphocytaire et myélocytaire et pas de signes de transition entre les deux systèmes.

Pour les unicistes, la métaplasie myéloïde du pulpe splénique, la métoplasie lymphoïde de la moelle des os s'explique par la présence dans ces organes de la cellule-souche commune, qui est d'ailleurs ubiquitaire dans tous les organes hématopoïctiques. Par prolifération et différenciation ultérieure, cette cellule évolue vers le lymphocyte ou le myélocyte, suivant que la stimulation est lymphoplastique ou myéloplastique. Herz croit encore que la cause qui stimule un tissu peut bien agir sur l'autre.

Quoique plus facilement explicable par la théorie uniciste, les représentants de cette doctrine ne sont pas non plus d'accord sur la définition et le cadre de cette forme spéciale de leucémie et il faut reconnaître avec Clerc que les cas les plus disparates ont été groupés sous cette appellation, de leucémie mixte.

Mais dans les cas qui nous intéressent, que montre l'examen histologique ? Dans le cas de Frank et Isaac, les deux auteurs trouvent une « transformation microlymphocytaire » de tout l'appareil lymphatique. Les ganglions présentent une transformation complète en un tissu homogène, formé de petites cellules rondes d'aspect embryonnaire, sans modification dans le sens myéloïde.

Dans les autres cas rapportés par MM. P.-E. Weil

et Isch-Wall, l'examen histologique des ganglions était semblable. Il n'y avait aucune modification dans le sens myéloïde ni lymphoïde, mais une transformation complète du tissu ganglionnaire en un tissu homogène, formé de cellules hyalines, rondes, basophiles de dimension plus grande que les lymphocytes.

Dans ces cas, en se basant sur l'examen microscopique on ne peut pas parler de leucémie mixte ni d'une transformation de la forme myéloïde en forme lymphoïde. Ce qu'on peut dire, c'est que le tissu ganglionnaire s'est transformé en un tissu embryonnaire, que ses cellules sont trop jeunes pour qu'on puisse les distinguer et les rattacher à l'une ou à l'autre des séries myéloïde ou lymphoïde. Cette cellule est un lémoblaste.

Toutes ces considérations sont d'ordre purement théorique.

Pour nous, l'apparition ganglionnaire au cours de la leucémie myéloïde a une signification évolutive et pronostique. A plusieurs reprises, MM. P.-E. Weil et Isch-Wall ont attiré l'attention sur cette manifestation tardive de la leucémie myéloïde et l'ont considérée comme un signe de pronostic très réservé. A ce point de vue, cette interprétation apporte un élément pratique : la nécessité de modifier le traitement dès cette période. Nous aurons l'occasion d'y revenir.

Plusieurs arguments plaident en faveur de cette interprétation. Si on suit le malades par des examens hématologiques successifs on peut constater que l'hypertrophie ganglionnaire coïncide toujours avec l'apparition dans le sang de grandes cellules mononucléaires hyalines ou lui suc-

cèdent immédiatement. Or, ces grandes cellules hyalines ne sont autres que les cellules-souches, caractéristique hématologique de la forme aiguë embryonnaire de la leucémie. On peut conclure donc que l'apparition de ganglions constitue un signe clinique, une extériorisation de la profonde modification sanguine; ils témoignent de la transformation de la leucémie myéloïde chronique en une leucémie aiguë embryonnaire, à cellules indifférenciées.

L'aspect histologique des ganglions signale aussi la transformation profonde de l'affection dans le sens de la poussée aiguë : on ne trouve plus leur structure normale, les follicules. Le ganglion, complètement transformé est constitué d'un amas de cellules hyalines, uniformes, d'aspect embryonnaire.

L'évolution clinique de la maladie, après l'apparition ganglionnaire n'est pas si lente que dans les cas de la leucémie myéloïde chronique. Elle progresse rapidement, à pas accéléré et aboutit à la mort en peu de mois, et même de semaines.

En somme, ces faits particuliers, cliniques, nématologiques et histologiques constituent une preuve suffisante de la modification du sens de la maladie; ils témoignent que la leucémie chronique s'est transformée en une poussée aiguë. L'hypertrophie ganglionnaire constitue le signe clinique de cette transformation.

Le caractère malin de l'affection à la période ganglionnaire est d'autant plus net que dans certains cas d'autres tumeurs osseuses (chlorome) ou cutanées, apparaissent.

En conclusion, nous nous rangeons à côté de

MM. P.-E. Weil et Isch-Wall qui disent : « l'apparition de ganglions au cours de la leucémie myéloïde chronique ne doit pas entraîner la création de nouveaux cadres nosographiques, et en particulier celui de leucémie mixte ; cette apparition a une signification évolutive et pronostique très nette ; elle annonce la transformation de la leucémie chronique en leucémie subaiguë et doit faire porter un pronostic fatal à plus ou moins brève échéance. »

Béclère est du même avis que ces deux auteurs : « il n'existe pas de leucémie mixte, à la fois myéloïde et lymphoïde. L'apparition de tumeurs ganglionnaires plus ou moins nombreuses, plus ou moins volumineuses au cours, ou plus exactement, à la période terminale de la leucémie myéloïde, annonce sa transformation en leucémie aiguë et doit faire porter un pronostic fatal à plus ou moins brève échéance. »

ÉTIOLOGIE - PATHOGÉNIE

Le fait que dans la majorité des cas, que nous rapportons, l'hypertrophie ganglionnaire coïncidant avec la poussée des cellules-souches, était apparue après un traitement radiothérapique nous suggère l'idée de rattacher « l'effet à la cause » et d'incriminer les rayons X comme cause probable de cette manifestation.

Des cas de transformation le leucémies myéloïdes chroniques en leucémie aiguë sont connus dans la littérature. En 1910, MM. Rist et Beclère rapportent un cas où des myéloblastes non granuleux apparurent au cours d'une leucémie myéloïde chronique en traitement par les rayons X.

En 1911, MM. Oettinger, Fiessenger et Sauphar présentent un cas de leucémie myéloïde chronique transformée en leucémie aiguë après six mois de traitement par la radiothérapie.

En Allemagne, Steffler, en 1912, rapporte un cas semblable.

En 1913, MM. Aubertin et Gaillard publient de leur côté une observation très étudiée de transformation

clinique et hématologique d'une leucémie chronique traitée par les rayons en leucémie aiguë.

En 1924, MM. Pagniez, Coste et Ravina rapportent un cas de leucémie myéloïde traitée avec succès par la radiothérapie et qui se complique finalement par un chlorome. A cette occasion les auteurs suggèrent l'idée du rapport entre le traitement et l'apparition du chlorome, car « l'irradiation des leucémies est une arme à double tranchant ». Même durant l'amélioration, l'on voit souvent le stade évolutif des myélocytes se rajeunir et regresser vers la forme primitive ».

En 1925, M. P.-E. Weil publie un cas de leucémie myéloïde survenue à la suite de manègement des corps radioactifs. Sous l'influence de la radiothérapie une amélioration se fait, mais peu de temps après, une rechute qui survient, radiorésistante. En même temps des formes jeunes embryonnaires apparaissent dans le sang. La leucémie myéloïde transformée en leucémie aiguë tendait à devenir embryonnaire.

Comment expliquer cette activation du processus leucémique, caractérisé par l'apparition massive dans le sang de cellules embryonnaires ou indifférenciées ? On admet que les irradiations trop intenses ou trop rapprochées peuvent dépasser le but recherché et produire une action sidérante, destructive, sur le tissu lympho-hémo-poïétique. Cette atrophie se traduit par un ralentissement dans la production des globules rouges et blancs.

Or, l'organisme malade réclame de toute urgence aux organes lympho-hémo-poïétiques des armées d'hématies et

de leucocytes pour rétablir l'équilibre et lutter contre le mal qui le ruine. Force est à ces organes de jeter prématurément dans la circulation et dans la bataille des cellules immaturées de plus en plus jeunes à mesure que la situation s'aggrave.

S'agit-il d'un phénomène néoplasique ? M. P.-E. Weil fait une analogie entre l'action des rayons X sur les leucémies et sur le cancer. Il écrit : « le fait que les radiations peuvent réaliser la leucémie chez l'homme, comme elles ont suscité chez lui des néoplasies épithéliales, le fait que les radiations agissent sur la leucémie pour endiguer son évolution comme elles agissent sur le cancer, rapprochent certes les deux affections l'une de l'autre ». Et cet auteur conclut, qu'il est probable que les radiations agissent « par le rajeunissement des cellules des organes hématopoïétiques, dont les cellules primordiales lymphoblastes, myéloblastes, deviennent, sur certains terrains probablement, susceptibles d'hyper-trophie et de végétation ».

M. Clerc croit aussi que, sous l'influence d'une poussée aiguë (action des rayons X), l'un ou l'autre des tissus, myéloïde ou lymphoïde peut se rajeunir et se simplifier en quelque sorte et les « cellules tout en présentant l'hyperplasie sans frein, caractéristique du processus leucémique, perdraient ainsi complètement ou partiellement leur pouvoir de différenciation ».

Le fait que l'histologie des ganglions est comparable à celle de tumeurs de leucémie aiguë et à celle des chloromes fait penser à M. P.-E. Weil et à Isch-Wall que « le même processus préside à la simple poussée

aiguë terminale banale des leucémies et à l'apparition exceptionnelle des tumeurs chloromateuses au cours de cette maladie ». Dans les deux cas on trouve une même lésion anatomique, témoin de la transformation en forme aiguë, le leucoblastome.

Mais quoique ces lésions paraissent analogues à la formation tumorale, surtout par l'excessive prolifération et en apparence sans fin, de la cellule-souche, élément « néoplasique », dans le sang et au niveau des organes hématopoïétiques, certains points montrent leur différence : dans aucun cas d'autopsie de leucémie on ne trouve le foyer primitif ; les néoplasies vraies sont primitivement limitées et non diffuses d'emblée à tout le système hématopoïétique comme les hyperplasies leucémiques, elles présentent aussi un caractère destructif marqué. Les lésions de la leucémie aiguë, moins envahissantes, moins destructives, plus diffuses, semblent vraiment plus voisines de l'hyperplasie que de la néoplasie.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Au point de vue clinique, il est parfois difficile de diagnostiquer le syndrome adénique de la leucémie myéloïde, surtout dans le cas où celle-ci a été méconnue pendant une longue période. On pourra le confondre avec la leucémie lymphoïde, avec le lymphosarcome. Mais, en général, l'interrogatoire donnera déjà des renseignements importants; ils s'agira d'un malade traité longtemps par les rayons X ou par d'autres corps radioactifs ou globulocytiques.

La leucémie lymphoïde a une évolution plus lente. L'adénopathie est beaucoup plus considérable, elle prédomine sur la spénomégalie. Mais c'est surtout l'examen hématologique qui tranchera la question: dans la leucémie lymphoïde on trouve les lymphocytes variant entre 80-95 %.

Dans la lymphosarcomatose l'évolution est rapide et maligne. Elle se caractérise par une cachéxie et anémie, par une tendance hémorragique avec une tumeur princeps qui représente la lésion dominante et qui, lorsqu'elle envahit les tissus à distance, se manifeste sous forme

de foyers relativement discrets, donnant l'impression des métastases néoplasiques plutôt que celle d'une atteinte d'emblée généralisée. L'examen du sang montre une leucocytose exagérée et portant principalement en général sur les cellules embryonnaires.

En somme, c'est par l'évolution et l'examen hématologique qu'on fera le diagnostic du syndrome adénique de la leucémie myéloïde.

TRAITEMENT

Il y a bien longtemps, plus de vingt ans, que M. Becière a attiré l'attention sur la nécessité de modifier le traitement dans le cas où des cellules-souches apparaissent au cours de la leucémie myéloïde. « Au cours de la leucémie myéloïde traitée à l'aide des rayons de Roentgen, l'apparition dans le sang de ces éléments nouveaux indique que non seulement il n'y a plus à espérer de la radiothérapie, mais que cette méthode de traitement, jusqu'alors si efficace est en passe de devenir nuisible et doit, par conséquent, être abandonnée. »

« La constatation donc, au cours de la leucémie myéloïde, des tumeurs ganglionnaires a une sanction thérapeutique immédiate quoique négative », déclare M. P.-E. Weil. Il faut suspendre tout traitement ayant pour but la destruction des éléments blancs, rayons X, thorium ou benzol et s'en tenir aux médications purement palliatives et symptomatiques.

« La continuation d'une thérapeutique active ne ferait que précipiter l'évolution et entraîner des accidents aigus hémorragiques ».

CONCLUSIONS

L'adénopathie tardive de la leucémie myéloïde chronique a une signification évolutive et pronostique.

Son apparition coïncide avec une poussée des cellules-souches dans le sang; elle annonce la transformation de la leucémie chronique en forme aiguë ou subaiguë, de pronostic fatal à brève échéance.

Elle a la même signification que l'apparition d'autres tumeurs, osseuses ou cutanées.

Sa constatation a une sanction thérapeutique: arrêter immédiatement la radiothérapie ou tout traitement actif, ayant pour but la destruction des globules blancs.

VU: *Le Doyen,*
BALTHAZARD.

VU: *Le Président,*
A. CLERC.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- BÉCLÈRE. — La signification pronostique de certains éléments du sang dans les leucémies myéloïdes au cours de leur traitement par les rayons X (*Bull. et Mém. de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 16 mai 1930, p. 828).
- BOUDET. — Leucémie aiguë (*Thèse Paris* 1910).
- BROUSSOLLE J. — Leucémie aiguë (*Thèse Paris*, 1921).
- I. CHALIER et CREMIEN. — Forme splénoganglionnaire de la leucémie myéloïde, à évolution subaiguë (*Progrès Médical*, n° 6, février 1920).
- CLERC A. — Article « Leucémie » in Roger Widal-Teissier (*Traité de Médecine*).
- DOWNEY. — The occurrence and significance of the « Myeloblast » under normal and pathologic conditions (*Arch. of Inter. Med.*, 1924, t. 33, p. 301-313).
- FINEMAN. — Study of the microlymphocytic Leukemia (*Arch. of Inter. Med.*, 1922, t. 29).
- FRANK et ISAAC. — Ueber hochgradige akute generalisiert Lymphdrüsen Wucherungen mikrolymphozytärer Natur bei chronischer myeloïder Leukämie (*Zeitschrift für Klin. Mediz.*, vol. LXXIV, 1912, p. 1).
- FABIAN, NAEGELI et SCHATILOFF. — Beiträge zur Kenntniss der Leukämie (*Virchows Arch. f. pathol. Anat.*, 190 : 473, 1907).

- HAMET. — Transformation d'une leucémie myéloïde chronique en leucémie aiguë (*Archives de Méd. et Pharmacie Navale*, Paris, 1925, p. 77-84).
- HERZ A. — Zur Frage der gemischten Leukämie (*Wien. Klin. Wochensch.*, 22 : 1030, 1909).
- LAUBRY et MARCHAL. — Sur un cas de leucémie chez un radiologiste (*Sang*, 1932, juin, p. 780).
- LAVEDAN J. — Leucémie embryonnaire (*Thèse Paris*, 1922).
- LOGEFEIL. — A study of mixed leukemia with the report of a case (*Arch. of Inter. Med.*, 1921, t. 33, p. 659-700).
- MIGNET. — *Thèse Lyon*, 1920.
- NAEGELI. — Blutkrankheiten und Blutdiagnostik (*Leipzig* 1931).
- PAGNIEZ, COSTE, RAVINA. — Leucémie myéloïde traitée avec succès par l'irradiation et compliquée de chlorome (*Ann. de Médecine*, t. XVI, n° 5, novembre 1924, p. 416).
- TURK. — *Verhandl. der Kougr. für innere Medizin* 1906.
- TURK. — *Wien. Med. Wochenschrift* 1904, n° 30.
- P.-E. WEIL et ISCH-WALL. — Les leucémies à tumeurs (*Le Sang*, t. v, n° 5, p. 513).
- P.-E. WEIL et ISCH-WALL. — Le syndrome spléno-adénique de la leucémie myéloïde (*Annales de Médecine*, t. XXVII, février 1930, p. 124, *Bull. et Mém. de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 9 mai 1930, p. 757).
- P.-E. WEIL. — Leucémie consécutive à l'emploi des corps radioactifs (*Presse Médicale*, 1925, n° 78, p. 1297).
- WOODMAN. — The etiology of Leuksemia (*Brit. Medic. Journal*, 1928, I : 50).
-

